

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento da Indústria e do Comércio
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 9711537-1 A**

(22) Data de Depósito: 23/09/1997

(43) Data de Publicação: 24/08/1999
(RPI 1494)

(51) Int. Cl.⁵:
C08G 65/00
A61K 9/00
C08G 85/00

(54) Título: **Polímeros polimerizáveis biodegradáveis incluindo cadeias de carbonato ou dioxanona.**

(30) Prioridade Unionista: 23/09/1996 US 710,689; 06/08/1997 US 60/054,849

(71) Depositante(s): Focal, Inc. (US)

(72) Inventor(es): Peter K. Jarrett, Amarpreet Sawhney, Arthur J. Coury, Ronald S. Rudowsky, Michelle D. Powell, Luis Z. Avila, David J. Ensore, Stephen D. Goodrich, William C. Nason, Frei Yao, Douglas Wever, Shikha P. Barman

(74) Procurador: Cruzeiro/Newmarc Patentes e Marcas Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT US97/16857 de 23/09/1997

(87) Publicação Internacional: WO 98/12243 de 26/03/1998

(57) Resumo: "POLÍMEROS POLIMERIZÁVEIS BIODEGRADÁVEIS INCLUINDO CADEIAS DE CARBONATO OU DIOXANONA". Macrómeros solúveis em água que incluem pelo menos uma cadeia hidrolisável formada de grupos carbonato ou dioxanona, pelo menos um bloco polimérico solúvel em água, e pelo menos um grupo polimerizável, e métodos de preparação e uso são descritos. Os macrómeros são preferentemente polimerizados usando iniciadores de radicais livres sob a influência de luz ultravioleta de longo comprimento de onda ou excitação de luz visível. Biodegradação acontece nas cadeias dentro do oligômeros de extensão e resultam em fragmentos que são não-tóxicos e facilmente removidos do corpo. Os macrómeros podem ser usados para encapsular células, administração de agentes profiláticos, terapêuticos ou diagnósticos de uma maneira controlada, vazamentos de placas em tecido, formação de adesão de prevenção depois de procedimentos cirúrgicos, proteção temporária ou separação de superfícies de tecido e selagem de tecidos juntos.

"POLÍMEROS POLIMERIZÁVEIS BÍODEGRADÁVEIS.

INCLUINDO CADEIAS DE CARBONATO OU DIOXANONA"

A invenção presente relaciona a fotopolimerizável melhorado hidrogels biodegradável para uso
5 como adesivos de tecido, camadas, selantes e em dispositivos de entrega de droga controlados. Os materiais melhorados incorporam carbonato e/ou dioxanona cadeias. Estes cadeias biodegradáveis permitem controle melhorado de várias propriedades do macrômeros, particularmente viscosidade
10 crescente enquanto preservando biodegradabilidade.

Patente de E.U.A. Non. 5,410,016 para Hubbell et al. descobre biocompatível, macrômeros biodegradável que pode ser polimerizado para formar hidrogels. O macrômeros são copolímeros de bloco que incluem um bloco biodegradável, um
15 bloco solúvel em água com caráter hidrófilo suficiente para fazer o macrômero solúvel em água, e um ou mais grupos polimerizável. Os grupos polimerizável estão separados de um ao outro por pelo menos um grupo degradável, Hubbell especificamente descobre usando ácidos de polihidroxi, como
20 polilactide, poliglicolide e policaprolactone como os blocos polímeros biodegradáveis. Um de azulejo descoberto usos para o macrômeros é tampar ou vazamentos de selo em tecido.

Foram descritos outro hidrogels, por exemplo, em Patente de E.U.A. Non. 4,938,763 para Dunn et al., E.U.A.

Nos Patente. 5,100,992 e 4,826,945 para Cohn et al., E.U.A.
 Nos Patente. 4,741,872 e 5,160,745 para De Luca et al.,
 Patente norte-americana Non. 5,527,864 para Suggs et al., e
 Patente norte-americana Non. 4,511,478 para Nowinski et al.
 5 São descritos métodos de usar tal polímeros em Patente de
 E.U.A. Non. 5,573,934 para Hubbell et al. e PCT WO 96/29370
 por Focal.

Enquanto numerosas referências descobrem
 usando homopolímeros e copolímeros inclusive cadeias de
 10 carbonato formar dispositivos médicos sólidos, como suturas,
 camadas de sutura e dispositivos de entrega de droga (veja,
 por exemplo, Patente norte-americana Non. 3,301,824 para
 Hostettler et al., Patente norte-americana Non. 4,243,775
 para Rosensaft et al., Patente norte-americana Non. 4,429,080
 15 para Casey et al., Patente norte-americana Non. 4,716,20 para
 Casey et al., Patente norte-americana Non. 4,857,602 para
 Casey et al., Patente norte-americana Non. 4,882,168 para
 Casey; EP O 390 860 131 através de Boyle et al., Patente
 norte-americana Non. 5,066,772 Tocar al de et., Patente
 20 norte-americana Non. 5,366,756 para Chésterfield et al.,
 Patente norte-americana Non. 5,403,347 para Roby et al. e
 Patente norte-americana Non. 5,522,841 para Roby et al.),
 nenhum destas publicações descobre incorporando grupos
 polimerizável no polímeros 50 que o polímeros podem ser

polimerizado adicional. Adequadamente, nenhum deste polímeros
pode ser usado da mesma maneira como macrômeros de azulejo em
Patente de E.U.A. Non. 5,410,016 para Hubbell et al.

Lacrar ou tampar buracos em tecido pulmonar
são inherently mais difícil que lacrando outros tipos de
tecido porque o tecido constantemente é ampliado e é
contraído durante respiração normal. Seria vantajoso prover
macrômeros que pode ser rapidamente polimerizado em vivo
formar hidrogels que é mais elástico que hidrogels
convencional, por exemplo, para uso lacrando tecido pulmonar.

É então um objeto de azulejo invenção
presente para prover biodegradável, macrômeros de
biocompatível que pode ser rapidamente polimerizado em vivo
formar hidrogels que é mais elástico que hidrogels
convencional.

É um objeto adicional da invenção presente
para prover uma solução de macrômero que pode ser
administrada durante cirurgia ou procedimentos de outpatient
e polimerizado como um adesivo de tecido, cela que encapsula
médio, selante de tecido, ferida que veste ou droga
dispositivo de entrega.

É um ainda avance objeto da invenção presente
para prover uma solução de macrômero que pode ser
polimerizado em vivo em uma superfície a ser coberta em uma

armação de tempo muito pequena para formar conformal que
cobre capas. P 13711537

Biocompatível, biodegradável, polimerizável e
pelo menos são descobertos macrômeros substancialmente
5 solúvel em água e métodos de preparação e thereof de uso. O
macrômeros são copolímeros de bloco que incluem um bloco
solúvel em água pelo menos, pelo menos um bloco
biodegradável, e pelo menos um grupo polimerizável. Pelo
menos um dos blocos biodegradáveis inclui um cadeia baseado
10 em um carbonato ou dioxanona se agrupam, e o macrômeros podem
conter outros cadeias degradáveis ou grupos além de carbonato
ou dioxanona.

O carbonato e cadeias de dioxanona dão mais
elasticidade ao polímer e degradam a uma taxa diferente que
15 hidroxí cadeias ácidos. Cadeias de carbonato também podem
aumentar viscosidade de macrômero, a uma determinada
concentração, sem requerer peso molecular aumentado dos
componentes de non-degradável do macrômero. O macrômeros
também podem incluir poli (ácido de hidroxí) cadeias que
20 degradam através de hidrólise em hidroxí relativamente non-
tóxico resíduos ácidos, ou outros blocos biodegradáveis como
policaprolactonas, poliortoésteres, polianidridos, e
polipeptídeos. O tempo de degradação do polímeros pode ser
controlado, por exemplo, selecionando os tipos e proporção de

azulejo blocos biodegradáveis.

Os grupos polimerizável podem ser
 polimerizado por qualquer radical livre (homolítico)
 processos ou através de processos de heterolítico (como
 5 polimerização de catiônico). Preferentemente, os grupos são
 fotochemically de polimerizado. O macrómero podem ser
 polimerizado na presença de agentes profiláticos,
 terapêuticos ou diagnóstico, para entrega dos agentes
 incorporados de uma maneira controlada como o polímero
 10 resultante degrada. O macrómeros são úteis para entregar
 materiais de labile de and/or hidrofóbicos, hidrófilos. Eles
 podem estar a favor particularmente úteis de entrega de
 materiais hidrofóbicos.

O macrómeros podem ser polimerizado de uma
 15 maneira de interfacial formar camadas de ultra-finas que são
 aderidas intimamente à superfície coberta, ou de uma maneira
 de tamanho formar camadas relativamente espessas que podem ou
 podem non ser aderidas intimamente à superfície coberta.
 Alternativamente, os dois métodos podem ser combinados para
 20 prover uma camada relativamente espessa que é aderida
 intimamente à superfície. Cada destes métodos é com certeza
 vantajoso aplicações.

Figura 1 é um gráfico de azulejo força
 elástica (pressão de selo, mm Hg) com o passar do tempo (hr)

de cinco materiais de selante diferentes: 10% 35K T, 20% 35KT, 10% 20K TL, 10% 20 K TL, e 20% 35K TL K é definido como 100 Daltons (média de peso peso molecular, T é trimetileno carbonatam (TMC), L é lactide, e TL é um copolímero de TMC e lactide. Figuras 2A e 213 são gráficos da degradação (% perda de massa) com o passar do tempo (dias) para 20K T (Figura 2A) e 35K T (Figura 213) para implante polímeros subcutâneos em ratos.

Figura 3 espetáculos azulejo tensão vs. puxe
 10 curva de um selante omplacente

formada por fotopolimerização de um glicol de
 poli(etileno) oligotrimetileno carbonatam.

REIVINDICAÇÕES:

1. "MACRÔMERO POLIMERIZÁVEL BIODEGRADÁVEL"

que tem uma solubilidade de pelo menos um grama/litro em uma
solução aquosa a uma temperatura na faixa entre 0 e 50°C
5 caracterizado por compreender pelo menos uma região solúvel
em água, pelo menos uma região biodegradável, e pelo menos um
grupo polimerizável reativo ou região capaz de união em cruz
com outro macrômeros, em que as regiões polimerizáveis estão
separadas das outras por pelo menos uma região degradável, e
10 em que pelo menos uma região biodegradável compreende um
carbonato ou cadeia de dioxanona.

2. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação
1, caracterizado pelo fato de que a região solúvel em água é
ligada a uma região degradável e pelo menos uma região
15 polimerizável é ligada à região degradável.

3. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação
1, caracterizado pelo fato de que região solúvel em água
forma um núcleo central, pelo menos duas regiões degradáveis
são ligadas ao núcleo, e pelo menos duas regiões
20 polimerizáveis são ligadas às regiões degradáveis.

4. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação
1, caracterizado pelo fato de que a região degradável é um
núcleo central, e pelo menos uma região polimerizável é
ligada a dito núcleo de forma que cada região polimerizável

está separada de cada outra região polimerizável por pelo menos um cadeia degradável ou região.

PI 97.11537

5 5. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a região solúvel em água é uma coluna vertebral de macrômero, a região degradável é uma ramificação ou enxerto ligado à coluna vertebral de macrômero, e pelo menos duas regiões polimerizáveis são ligadas às regiões degradáveis.

10 6. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por possuir duas ou mais regiões polimerizáveis ligadas ao núcleo.

15 7. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a região solúvel em água é uma coluna vertebral de estrela, a região degradável é uma ramificação ou enxerto ligado à coluna vertebral de estrela solúvel em água, e pelo menos duas regiões polimerizáveis são ligadas a um ou mais ramificações degradáveis ou enxertos, de forma que cada região polimerizável está separada de cada outra região polimerizável por pelo menos um cadeia degradável ou região.

20 8. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a região degradável é uma coluna vertebral de estrela, a região solúvel em água é uma ramificação ou enxerto ligado à coluna vertebral de estrela

degradável, e dois ou mais grupos polimerizáveis são ligados à coluna vertebral degradável de forma que cada região polimerizável está separada de cada outra região polimerizável por pelo menos um cadeia degradável ou região.

5 9. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a região solúvel em água também é a região degradável.

10 10. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a região solúvel em água também é a região degradável, e um ou mais regiões degradáveis adicionais são enxertos ou ramificações na região solúvel em água.

15 11. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por incluir um núcleo solúvel em água, pelo menos duas extensões biodegradáveis no núcleo, e um terminal em pelo menos duas extensões, em que

o núcleo inclui poli(etileno glicol);

pelo menos um das extensões inclui um carbonato biodegradável ou cadeia de dioxanona; e

20 cada terminal inclui um grupo ou região que são polimerizáveis por uma reação de radical livre.

12. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma das extensões inclui um poli(hidroxi ácido)

biodegradável.

13. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o poli(etileno glicol) tem um peso molecular entre
5 aproximadamente 400 e 40,000 Da;

os oligômeros poli(hidroxi ácido) têm um peso molecular entre aproximadamente 200 e 2000 Da; e

o grupo ou região polimerizável tem um peso molecular entre aproximadamente 50 e 200 Da.

14. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que os oligômeros de poli(etileno glicol) têm um peso molecular de
10 cerca de 20,000 Da;

os oligômeros de poli(hidroxi ácido) têm um peso molecular aproximadamente de 1000 Da;

e os grupos polimerizáveis têm um peso molecular de cerca de 50 Da.

15. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os grupos polimerizáveis contêm um duplo laço carbono-carbono capaz de
20 unir em cruz e macrômeros de polimerização.

16. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a união em cruz e polimerização do macrômero são iniciados por um

iniciador de polimerização de radical livre luz-sensível com ou sem um co-catalístico, incluindo além disso um iniciador de polimerização radical livre.

17. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o iniciador é selecionado do grupo que consiste em corantes de xantina, corantes acridina, corantes tiazina, corantes fenazina, corantes camforquinona, e corantes de acetofenona.

18. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o iniciador é selecionado do grupo que consiste em eosina, etilo eosina, 2,2-dimetil-2-fenil acetofenona, e 2-metoxi-2-fenil acetofenona.

19. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as uniões em cruz ou polimerizações são iniciadas *in situ* por luz tendo um comprimento de onda de 320 nm ou maior.

20. "MACRÔMERO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma região biodegradável é selecionada do grupo que consiste em poli (alfa-hidroxi ácidos), poli(lactonas), poli(amino ácidos), poli(anidridos), poli(ortoésteres), e poli (fosfoésteres).

21. "MACRÔMERO", de acordo com a

reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o poli
(alfa-hidroxi ácido) é selecionado do grupo que consiste em
poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-D,L) e poli(ácido
láctico-L).

5 22. "MACRÔMERO", de acordo com a
reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o
poli(lactona) é selecionado do grupo que consiste em
poli(epsilon-caprolactona), poli(delta-valerolactona) e
poli(gamma-butirolactona).

10 23. "MACRÔMERO", de acordo com a
reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a região
solúvel em água é selecionada do grupo que consiste em
poli(etileno glicol), poli(óxido etileno), poli(álcool
vinil), poli(vinilpirrolidona), poli(etiloxazolina),
15 copolímeros de bloco poli(óxido etileno)-co-poli(óxido
propileno), polisacarídeos, carboidratos, proteínas, e
combinações.

 24. "MACRÔMERO", de acordo com a
reivindicação 1, caracterizado por incluir ainda um agente
20 profilático, terapêutico ou diagnóstico.

 25. "MÉTODO PARA FORMAÇÃO DE UM REVESTIMENTO
POLIMÉRICO, BIOCOMPATÍVEL SOBRE TECIDO", caracterizado por
compreender:

 a) aplicação à superfície de tecido de um

iniciador de polimerização capaz de iniciar polimerização por radical livre ou polimerização catiônica;

P 13711537

b) aplicação à superfície de iniciador-revestido de uma solução de um macrômero polimerizável biodegradável, com uma solubilidade de pelo menos um grama/litro em soluções aquosas a uma temperatura na faixa entre cerca de 0 e 50°C compreendendo pelo menos uma região solúvel em água, pelo menos uma região degradável, e pelo menos um grupo funcional capaz de ser polimerizado por radical livre ou polimerização catiônica, em que as regiões polimerizáveis estão separadas de outra por pelo menos uma região degradável e em que pelo menos uma região degradável é um carbonato ou região de dioxanona; e

c) polimerização do macrômero.

15 26. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a solução de macrômero compreende ainda um iniciador de polimerização capaz de iniciar polimerização por radical livre ou polimerização catiônica.

20 27. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o tecido é revestido para prevenir vazamento de gases ou fluidos do tecido.

28. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o tecido é revestido para

prevenir adesão do tecido a outro tecido.

29. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação

25, caracterizado pelo fato de que o tecido é revestido e aderido a outro tecido durante a polimerização.

5 30. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a solução de macrômero compreende ainda um agente profilático, terapêutico ou diagnóstico.

31. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
10 25, caracterizado pelo fato de que o iniciador liga-se ao tecido e compreende ainda a remoção do iniciador sem limite anterior à aplicação da solução de macrômero.

32. "MÉTODO PARA FAZER UM DISPOSITIVO PARA
LANÇAMENTO CONTROLADO DE UM AGENTE PROFILÁTICO, TERAPÊUTICO
15 OU DIAGNÓSTICO", caracterizado por compreender:

a) mistura de um agente profilático, terapêutico ou diagnóstico com uma solução de um macrômero polimerizável biodegradável, com uma solubilidade de pelo menos um grama/litro em soluções aquosas a uma temperatura
20 entre cerca de 0 e 50°C incluindo pelo menos região solúvel em água, pelo menos uma região degradável, e pelo menos um grupo funcional capaz de ser polimerizado por radical livre ou polimerização catiônica, em que as regiões polimerizáveis estão separadas de outras por pelo menos uma região

degradável e em que pelo menos uma região degradável é um
carbonato ou região de dioxanona; e

P1911537

b) polimerização do macrômero para incorporar
o agente dentro do polímero resultante.

5 33. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
32, caracterizado pelo fato de que o polímero é formado em
uma forma selecionada do grupo que consiste em partículas,
folhas, barras, e nano ou microcápsulas.

 34. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
10 32, caracterizado pelo fato de que o macrômero é polimerizado
in situ ou em um tecido vivo.

 35. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
32, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de
lançamento controlado é formado na superfície de um
15 dispositivo médico.

 36. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
35, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é revestido
depois de implantação no corpo.

 37. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
20 32, caracterizado pelo fato de que o dispositivo é revestido
antes da implantação.

 38. "MÉTODO PARA AUMENTAR A ELASTICIDADE DE
UM GEL POLÍMERO HIDROFÍLICO", caracterizado por compreender a
incorporação de uma ou mais cadeias de carbonato em um

polímero reativo antes da gelação por reação dos grupos reativos, em que o polímero resultante tem uma solubilidade em água de pelo menos um grama/litro de uma solução aquosa a uma temperatura na faixa entre cerca de 0 e 50°C, é biodegradável, e em que cada grupo reativo está separado de outro grupo reativo por pelo menos uma cadeia degradável.

39. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a cadeia de carbonato é preparada de carbonato de trimetileno.

40. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que dois ou mais blocos de polímero são unidos por cadeias que incluem grupos de carbonato para obter um peso molecular mais alto de macrómero reativo sem compromisso de biodegradabilidade.

41. "MÉTODO PARA MELHORAR A BIODEGRADABILIDADE DE UM CARBONATO COMPREENDENDO MACRÔMERO QUIMICAMENTE REATIVO", o método caracterizado por compreender:

a) reação de um carbonato com uma combinação biocompatível incluindo pelo menos dois grupos hidroxil para formar um precursor de inclusão de carbonato durante um tempo suficiente para assegurar a conclusão da reação e conseguir o equilíbrio entre as espécies da reação;

b) adição de um excesso de um reagente

formando uma cadeia biodegradável, em que o reagente inclui uma metade biodegradável diferente de um carbonato, e então

c) adição de um reagente adicional que forma um grupo quimicamente reativo no macrômero.

5 42. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que o carbonato é um carbonato alifático cíclico.

 43. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 41, caracterizado pelo fato de que os grupos hidroxil são
10 levados em um polímero biocompatível.

 44. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que o polímero é um polialquileno glicol.

 45. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
15 41, caracterizado pelo fato de que o reagente do passo b) compreende o resíduo de um ácido hidroxicarboxílico.

 46. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o resíduo ácido hidroxicarboxílico é um ácido alfa-hidroxi.

20 47. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o ácido é selecionado de ácido láctico, lactida, e cloreto de lactoyl.

 48. "MATERIAL POLIMÉRICO COMPLACENTE SOBRE UMA SUPERFÍCIE DE TECIDO", caracterizado pelo fato de que o

material é formado pela polimerização de uma solução aquosa ou suspensão de um monômero polimerizável em contato com a superfície de tecido, e

em que a relação de complacência normalizada do tecido e o material está na faixa de cerca de 0.05 para aproximadamente 3.

49. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o material complacente é um hidrogel,

em que o monômero é um copolímero de bloco solúvel em água biodegradável, fotopolimerizável, compreendendo grupos fotopolimerizáveis, e

em que o monômero é polimerizado na presença de um iniciador de polimerização de radical livre.

50. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o material polimerizado tem um alongamento a ruptura o qual é semelhante ou maior que o alongamento do tecido vivo.

51. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o material polimerizado tem um alongamento a ruptura que é maior que cerca de 100%.

52. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o material polimerizado tem um módulo elástico que é menor que cerca de 150 kPa.

53. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o material tem uma aderência à superfície de pelo menos cerca de 20 gramas por centímetro quadrado.

5 54. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o material inclui ainda um material biologicamente ativo.

55. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o material é
10 biodegradável.

56. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o material forma um selante em uma superfície de tecido.

57. "MATERIAL", de acordo com a reivindicação
15 48, caracterizado pelo fato de que o material adere duas superfícies juntas, e em que pelo menos um das superfícies é uma superfície de tecido.

58. "MÉTODO PARA FORMAR UM MATERIAL POLÍMERO COMPLACENTE EM UMA SUPERFÍCIE DE TECIDO", o método
20 caracterizado por compreender:

aplicação de uma solução aquosa ou suspensão de um monômero polimerizável a uma superfície; e

polimerização do material na superfície;

em que a relação de complacência normalizada

do tecido e o material está na faixa de cerca de 0.05 para
cerca de 3.

PI 0711837

59. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
58, caracterizado pelo fato de que o material ainda forma um
5 selante na superfície do tecido.

60. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
59, caracterizado pelo fato de que o monômero é um copolímero
de bloco solúvel em água, biodegradável, fotopolimerizável,
compreendendo grupos fotopolimerizáveis, e
10 em que o método compreende a
fotopolimerização do monômero sobre a superfície de tecido na
presença de um iniciador de polimerização de radical livre.

61. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
58, caracterizado pelo fato de que o material polimerizado
15 tem um alongamento a ruptura o qual é semelhante ou maior que
o alongamento do tecido vivo.

62. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
58, caracterizado pelo fato de que o material polimerizado
tem um alongamento a ruptura que é maior que cerca de 100%.

20 63. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
58, caracterizado pelo fato de que o material polimerizado
tem um módulo elástico que é menor que cerca de 150 kPa.

64. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
58, caracterizado pelo fato de que o material tem uma

aderência à superfície de pelo menos cerca de 20 gramas por centímetro quadrado.

P19711537

65. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o material compreende
5 ainda um material biologicamente ativo.

66. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o material é biodegradável.

67. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação
10 65, caracterizado pelo fato de que o método compreende a aplicação do monômero polimerizável e do material biologicamente ativo à superfície de um tecido biológico e polimerização do monômero no tecido para formar um material
15 complacente polimérico na superfície incorporando o material biologicamente ativo, em que o material é capaz do lançamento controlado do material biologicamente ativo.

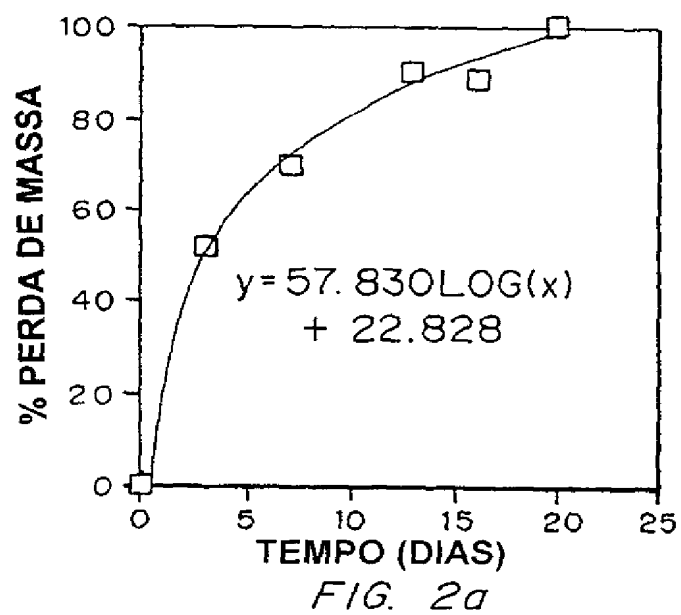
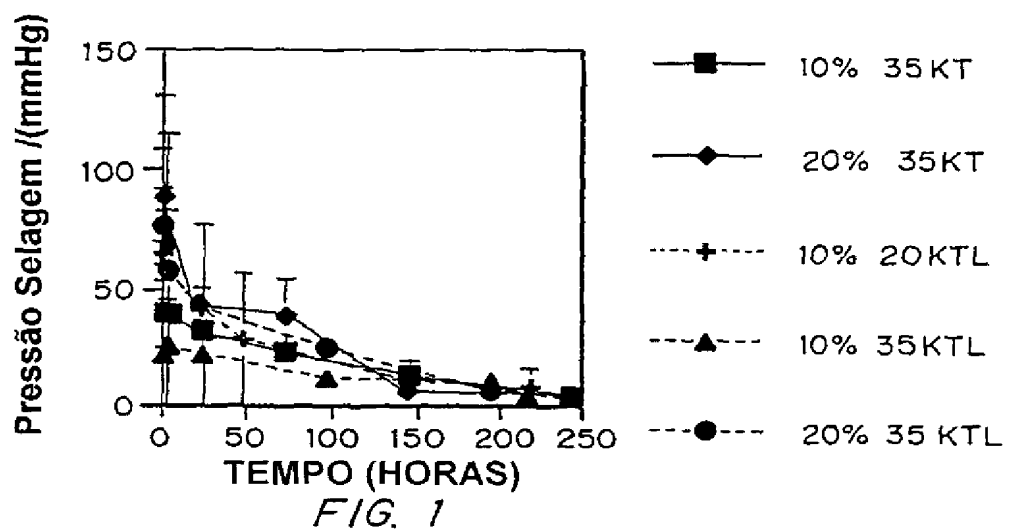
68. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o monômero polimerizável é aplicado a uma pluralidade de superfícies, pelo menos uma das
20 ditas superfícies sendo uma superfície de tecido, e em que a polimerização do material na superfície causa aderência das superfícies.

69. "MÉTODO", de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que o material complacente

polimérico é formado na superfície de um pulmão vivo.

P10711537

P19711537



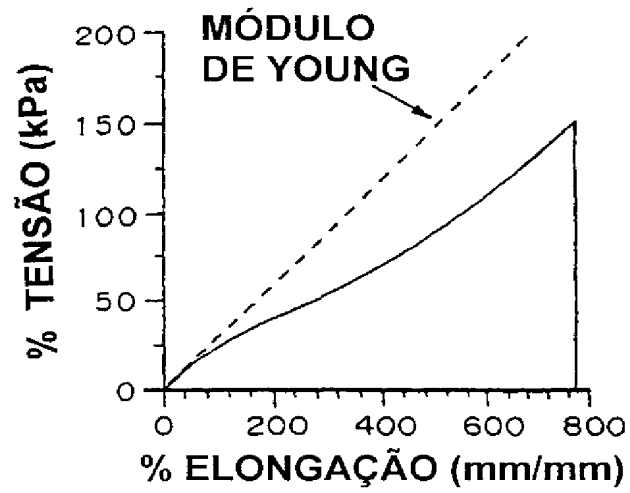
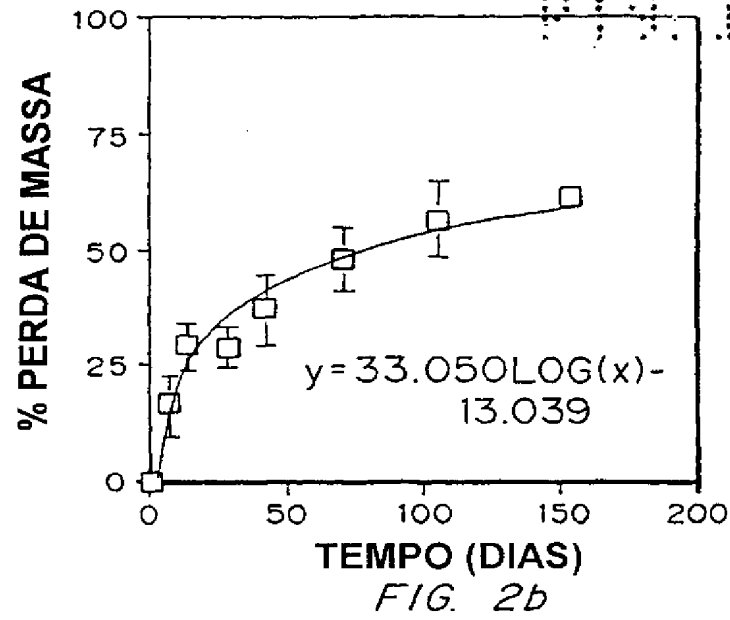


FIG. 3

RESUMO

"POLÍMEROS

POLIMERIZÁVEIS

BIODEGRADÁVEIS

INCLUINDO CADEIAS DE CARBONATO OU DIOXANONA"

Macrômeros solúveis em água que incluem pelo
5 menos uma cadeia hidrolisável formada de grupos carbonato ou
dioxanona , pelo menos um bloco polimérico solúvel em água, e
pelo menos um grupo polimerizável, e métodos de preparação e
uso são descritos. Os macrômeros são preferentemente
polimerizados usando iniciadores de radicais livres sob a
10 influência de luz ultravioleta de longo comprimento de onda
ou excitação de luz visível. Biodegradação acontece nas
cadeias dentro do oligômeros de extensão e resultam em
fragmentos que são não-tóxico e facilmente removidos do
corpo. Os macrômeros podem ser usados para encapsular
15 células, administração de agentes profiláticos, terapêuticos
ou diagnósticos de uma maneira controlada, vazamentos de
placas em tecido, formação de adesão de prevenção depois de
procedimentos cirúrgicos, proteção temporária ou separação de
superfícies de tecido. e aderência ou selagem de tecidos
20 juntos.